

令和 4 年 5 月 28 日現在

機関番号：63905

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2020～2021

課題番号：20K22696

研究課題名（和文）成体脳内を移動する新生ニューロンの移動機構の解明と大脳皮質傷害の治療法開発

研究課題名（英文）Mechanisms of neuronal migration in the adult injured brain and application for the treatment of cortical injury

研究代表者

松本 真実（Matsumoto, Mami）

生理学研究所・脳機能計測・支援センター・特任研究員

研究者番号：90880807

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,200,000円

研究成果の概要（和文）：正常脳および傷害脳内を移動する新生ニューロンは、鎖状に連なって移動することが知られている。しかし、その機序の多くは未だ不明である。本研究では、正常脳および傷害脳内を移動する新生ニューロンの細胞接着を三次元的に明らかにした。新生ニューロンの細胞接着分子の発現を明らかにした。細胞接着分子除去による新生ニューロンの細胞接着への影響を調べた。細胞接着分子を調整する分子の機能を解析するための実験の準備を行った。

研究成果の学術的意義や社会的意義

正常脳および傷害脳内では、新しいニューロンが生まれ、目的の領域まで移動し、成熟する。しかし、傷害脳内の新生ニューロンの移動能は低く、傷害によって失われた機能の回復には至らない。また、その機序の多くは未だ不明である。本研究で得られた結果は、新生ニューロンの接着に着目し、正常脳および傷害脳内において、新生ニューロンが接着しながら移動するメカニズムを明らかにしたものであり、脳傷害の新たな治療法開発の礎になり得る知見である。

研究成果の概要（英文）：In the normal and injured brain, new neurons migrate toward the destination regions. However, the mechanisms for neuronal migration in the normal and injured brain remain unknown. We studied the cell adhesion of migrating new neurons in the normal and injured brain, the expression of a cell adhesion molecule in migrating new neurons, and the effects of removal of a cell adhesion molecule on cell adhesion. We also prepared experimental tools to study the function of factors that modify the cell adhesion molecule.

研究分野：神経再生医学

キーワード：ニューロン移動 脳室下帯 細胞接着 成体脳ニューロン新生

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

成体脳内には限られた領域に神経幹細胞が存在しており、神経幹細胞から持続的に新たなニューロンである「新生ニューロン」が産生されている。神経幹細胞が存在する限られた領域の一つである脳室下帯から産生された新生ニューロンは、鎖状に連なり、集合体を形成し、脳内を高速移動する。最終到達領域である嗅覚情報を受け取る嗅球まで到達した新生ニューロンは、成熟することで、既存の神経回路に組み込まれ、脳機能の維持に寄与している。

一方で、脳梗塞などにより脳に傷害が生じた際にも、一部の新生ニューロンが脳室下帯から傷害部に向かって鎖状移動する。しかし、傷害脳内の新生ニューロンの移動能は低く、傷害によって失われた機能の回復には至らない。また、その機序の多くは未だ不明である。

研究代表者はこれまでに、正常脳内の脳室下帯で産生された新生ニューロンの移動制御メカニズムの一端を明らかにしてきた(Matsumoto et al., J Neurosci, 39, 9967-9988, 2019)。特に、三次元電子顕微鏡を用いて生体脳内の微細構造を三次元的にイメージングする手法を確立し、生体脳内を移動する新生ニューロンの微細構造を明らかにした。さらに最近、この手法を応用し、正常脳および傷害脳内の移動に共通する鎖状移動する新生ニューロンの細胞接着を解析することに成功した。この手法を用いることで、今まで明らかにされていなかった、正常脳および傷害脳内を接着しながら移動する新生ニューロンのメカニズムを解明できる可能性が考えられた。

### 2. 研究の目的

本研究では、鎖状移動の際のニューロン間の接着に着目し、新生ニューロンが隣接する新生ニューロンと接着しながら移動するメカニズムを解明するとともに、その接着機構への介入によって、成体脳傷害における新生ニューロンの移動と脳機能の回復を促進することを目的とした。

### 3. 研究の方法

- (1) 正常脳および傷害脳内を移動する新生ニューロンの細胞接着の三次元的解析: 脳内を集団移動する新生ニューロンの細胞接着の微細構造を三次元的に解析するために、三次元電子顕微鏡を用いた。研究代表者が既に確立した手法(J Neurosci 2019)を応用した。
- (2) 新生ニューロンの細胞接着分子の発現解析: 新生ニューロンの細胞接着を制御する分子を調べるために、細胞接着分子の発現を解析した。
- (3) 細胞接着分子除去による新生ニューロンの細胞接着への影響: (2)で明らかにした細胞接着分子が新生ニューロンの細胞接着にどのような影響を与えるのか調べるために、細胞接着分子の除去実験を行なった。
- (4) 細胞接着分子を調整する分子の探索: (2)で明らかにした細胞接着分子を調整する分子を同定するために、細胞接着分子を調整すると考えられる分子の発現を解析した。
- (5) 細胞接着調整分子の発現を抑制するウイルスを作製: (4)で明らかにした細胞接着調整分子が細胞接着分子にどのような影響を与えるのかを調べるために、細胞接着調整分子の発現を抑制するウイルスの作製を試みた。

### 4. 研究成果

- (1) 正常脳および傷害脳内を移動する新生ニューロンの細胞接着の三次元的解析: 三次元電子顕微鏡を用いて、正常脳および傷害脳内を移動する新生ニューロンの細胞接着の三次元的微細

構造を明らかにした。

- (2) 新生ニューロンの細胞接着分子の発現解析：正常脳および傷害脳内を移動する新生ニューロンの細胞接着分子の発現を定量的に解析した。
- (3) 細胞接着分子除去による新生ニューロンの細胞接着への影響：(2)で明らかにした細胞接着分子の除去による新生ニューロンの細胞接着の変化を解析し、細胞接着分子の新生ニューロンにおける細胞接着への役割を明らかにした。
- (4) 細胞接着分子を調整する分子の探索：(2)で明らかにした細胞接着分子を調整する分子を探索し、どのように細胞接着分子が調整されているのか、その制御機構の一端を明らかにする手がかりを得た。
- (5) 細胞接着調整分子の発現を抑制するウイルスの作製：(4)で明らかにした細胞接着調整分子が細胞接着分子に与える影響を今後解析し、新生ニューロンが接着しながら移動するメカニズムを明らかにするために、細胞接着調整分子の発現を抑制するウイルスを作製した。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 2件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Miyata T, Hagiwara D, Hodai Y, Miwata T, Kawaguchi Y, Kurimoto J, Ozaki H, Mitsumoto K, Takagi H, Suga H, Kobayashi T, Sugiyama M, Onoue T, Ito Y, Iwama S, Banno R, Matsumoto M, Kawakami N, Ohno N, Sakamoto H, Arima H	4. 巻 23
2. 論文標題 Degradation of Mutant Protein Aggregates within the Endoplasmic Reticulum of Vasopressin Neurons	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 iScience	6. 最初と最後の頁 101648 ~ 101648
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.isci.2020.101648	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Sawada Masato, Matsumoto Mami, Narita Keishi, Kumamoto Natsuko, Ugawa Shinya, Takeda Sen, Sawamoto Kazunobu	4. 巻 10
2. 論文標題 In vitro Time-lapse Imaging of Primary Cilium in Migrating Neuroblasts	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 BIO-PROTOCOL	6. 最初と最後の頁 e3823
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21769/BioProtoc.3823	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Mursalimov Sergey, Ohno Nobuhiko, Matsumoto Mami, Bayborodin Sergey, Deineko Elena	4. 巻 12
2. 論文標題 Serial Block-Face Scanning Electron Microscopy Reveals That Intercellular Nuclear Migration Occurs in Most Normal Tobacco Male Meicytes	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in Plant Science	6. 最初と最後の頁 672642
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fpls.2021.672642	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Hamada Kentaro, Shinozaki Youichi, Namekata Kazuhiko, Matsumoto Mami, Ohno Nobuhiko, Segawa Takahiro, Kashiwagi Kenji, Harada Takayuki, Koizumi Schuichi	4. 巻 178
2. 論文標題 Loss of P2Y receptors triggers glaucoma like pathology in mice	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 British Journal of Pharmacology	6. 最初と最後の頁 4552 ~ 4571
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/bph.15637	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ota Yuya, Kubota Yasue, Hotta Yuji, Matsumoto Mami, Matsuyama Nayuka, Kato Taiki, Hamakawa Takashi, Kataoka Tomoya, Kimura Kazunori, Sawamoto Kazunobu, Yasui Takahiro	4. 巻 16
2. 論文標題 Change in the central control of the bladder function of rats with focal cerebral infarction induced by photochemically-induced thrombosis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0255200
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0255200	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kurematsu C, Sawada M, Ohmuraya M, Tanaka M, Kuboyama K, Ogino T, Matsumoto M, Oishi H, Inada H, Ishido Y, Sakakibara Y, Nguyen HB, Thai TQ, Kohsaka S, Ohno N, Yamada MK., Asai M, Sokabe M, Nabekura J, Asano K, Tanaka M, Sawamoto K	4. 巻 219
2. 論文標題 Synaptic pruning of murine adult-born neurons by microglia depends on phosphatidylserine	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Experimental Medicine	6. 最初と最後の頁 e20202304
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1084/jem.20202304	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

[学会発表] 計5件(うち招待講演 1件/うち国際学会 1件)

1. 発表者名 松本真実, 澤田雅人, Diego Garcia-Gonzalez, Vicente Herranz-Perez, 荻野崇, Huy Bang Nguyen, Truc Quynh Thai, 成田啓之, 熊本奈都子, 鶴川真也, 斎藤祐見子, 竹田扇, 金子奈穂子, Konstantin Khodosevich, Hannah Monyer, Jose Manuel Garcia-Verdugo, 大野伸彦, 澤本和延
2. 発表標題 成体脳内を移動する新生ニューロンにおける一次繊毛の時空間的制御
3. 学会等名 第165回名古屋市立大学医学会例会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Mami Matsumoto, Masato Sawada, Katsuyoshi Matsushita, Huy Bang Nguyen, Truc Quynh Thai, Nobuhiko Ohno, Kazunobu Sawamoto
2. 発表標題 正常脳と傷害脳内において鎖状移動する新生ニューロンの細胞間接着制御
3. 学会等名 第64回日本神経化学学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 松本真実、大野伸彦、澤本和延
2. 発表標題 組織の3D走査電子顕微鏡における試料作製から解析まで
3. 学会等名 第161回 電子顕微鏡技術研究(招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Mami Matsumoto, Masato Sawada, Diego Garcia-Gonzalez, Vicente Herranz-Perez, Takashi Ogino, Huy Bang Nguyen, Truc Quynh Thai, Keishi Narita, Natsuko Kumamoto, Shinya Ugawa, Yumiko Saito, Sen Takeda, Naoko Kaneko, Konstantin Khodosevich, Hannah Monyer, Jose Manuel Garcia-Verdugo, Nobuhiko Ohno, Kazunobu Sawamoto
2. 発表標題 DYNAMIC CHANGES IN THE ULTRASTRUCUTURE OF THE PRIMARY CILIUM IN MIGRATING NEUROBLASTS IN THE ADULT BRAIN
3. 学会等名 ISSCR/JSRM 2021 Tokyo International Symposium(国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 松本真実、澤田雅人、Diego Garcia-Gonzalez, Vicente Herranz-Perez, 荻野崇、Huy Bang Nguyen, Truc Quynh Thai, 成田啓之、熊本奈都子、鶴川眞也、斎藤祐見子、竹田扇、金子奈穂子、Konstantin Khodosevich, Hannah Monyer, Jose Manuel Garcia-Verdugo, 大野伸彦、澤本和延
2. 発表標題 生後脳内を移動する新生ニューロンにおける一次繊毛の微細形態の動的変化
3. 学会等名 第72回名古屋市立大学医学会総会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------